

И.Ю. Высоцкий

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ УРОВНЯ ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ И МИКРОСОМАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОНТРАНСПОРТНЫХ ЦЕПЕЙ В ГЕПАТОЦИТАХ ПРИ ОСТРОЙ ТОКСИЧЕСКОЙ ГЕПАТОПАТИИ, ВЫЗВАННОЙ ЭПИХЛОРИДРИНОМ

Сумской государственный университет, Медицинский институт

Известно, что при синтезе глицерина, эпоксидных и ионообменных смол, рабочие подвергаются постоянному интенсивному воздействию эпихлоргидрина (ЭХГ), уровень которого в воздухе рабочей зоны значительно превышает ПДК [1-5]. Это создает условия для развития острых и хронических профессиональных интоксикаций. Причем у рабочих, которые контактируют с эпоксидными соединениями, в 20-57% случаев развиваются токсические гепатопатии. Отличительной чертой последних является то, что они протекают в тяжелых формах и часто, несмотря на проводимое лечение, рецидивируют, особенно после повторного контакта с ЭХГ [6, 7].

Проведенные нами исследования показали, что в патогенезе развития острых токсических повреждений печени, вызванных эпоксидными соединениями, к которым относится и ЭХГ, важная роль принадлежит активации процессов липопероксидации и смещению метаболизма арахидоновой кислоты в сторону увеличения синтеза простагландина $F_{2\alpha}$, тромбосана B_2 и лейкотриена B_4 [8-10]. Известно, что эти биологически активные соеди-

нения оказывают выраженное мембраноповреждающее действие и вызывают нарушения функционирования многих мембраносвязанных белков, ферментов, в том числе цитохрома P450 микросом и железосерных белков митохондрий печени [11]. Это указывает на необходимость проведения соответствующей многовекторной фармакотерапии данного патологического состояния с воздействием на основные звенья патогенеза острого токсического повреждения печени ЭХГ.

Целью данной работы было изучение влияния кверцетина, флавинола, ацетилцистеина и липина на состояние отдельных компонентов митохондриальной и микросомальной электронтранспортных цепей в гепатоцитах крыс при острой токсической гепатопатии, вызванной ЭХГ.

Материалы и методы исследования

Опыты проводили на белых крысах — самцах линии Вистар массой 150 — 200 г. Экспериментальной моделью токсического поражения печени служил патологический процесс, развивающийся у животных при однократном ингаляционном воздействии ЭХГ в концентрации $1/3LC_{50}$ (6,21 мг/л) [12, 13]. Ингаля-

ционное отравление животных проводили в тщательно герметизированной затравочной камере емкостью 170 л статическим методом при 30 — минутной экспозиции [12]. Концентрацию ЭХГ определяли расчетным методом, исходя из вносимого в камеру объема галоидуглеводорода. Доказано, что уровень ЭХГ, определенный расчетным методом в течение 30 — минутной экспозиции, практически соответствует фактическому его уровню, устанавливаемому методом газожидкостной хроматографии [14]. Для перемешивания и равномерного распределения яда в камере использовали вентилятор. Выбор печени в качестве объекта для изучения парамагнитных свойств связан не только с ее токсическим повреждением [15], но и с тем, что в печени наиболее полно представлен набор парамагнитных комплексов металлопротеидов и свободных радикалов, имеющих характерные сигналы электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) [16].

Части животных вводили кверцетин внутривенно в дозе 350 мг/кг (ED_{50}), флавинол — внутримышечно 4 мг/кг (ED_{50}), липин — внутривенно 0,8 ммоль/кг (ED_{30}), ацетилцистеин — внутривенно 450 мг/кг (ED_{50}) по лечебно-профилактической схеме соответственно за 3; 1; 0,5 и 0,5 ч до начала затравки и через 5 мин после ее окончания. ED_{50} и ED_{30} применяемых лекарственных средств устанавливали в условиях их профилактического введения (процент выживания животных) на выше описанной модели острой, ингаляционной, статической 30-минутной затравки белых крыс ЭХГ (LC_{50} - LC_{100}) по методике Б.М. Штабского и соавт. [17].

Уровень свободных радикалов и парамагнитных центров изучали с помощью ЭПР — спектрометра фирмы "Varian" марки E — 109 (США) при низкотемпературной (77^0K) стабилизации образцов ткани печени. Режим работы прибора: мощность СВЧ-поля 5 мВт, рабочая частота 9075-9095 МГц, напряженность магнитного поля 260-360 мВт (развертка поля — 100 мТл), амплитуда модуляции 0,8 мТл, постоянная времени 0,5 с, время развертки 4 мин. Стандартом служил рубин, размещенный в рабочем объеме резонатора. Для качественной и

количественной оценки изучаемых показателей (в отн. ед.) определяли положение сигнала ЭПР (g-фактор) и измеряли его амплитуду в контрольных и опытных образцах ткани печени. Исследовали ЭПР сигналы с g — фактором 2,00 — свободные радикалы (СР); 2,25 — цитохром Р450; 2,03 — нитрозильные комплексы железа (НКЖ); 1,94 — железосерные белки (ЖСБ); 2,17 — Mn^{2+} — содержащие парамагнитные комплексы; 1,97 — Mo^{5+} — содержащие парамагнитные комплексы. Активность НАДФН-цитохром-с-редуктазы определяли по методике [18]. Забой животных осуществляли под эфирным наркозом через 12 и 72 ч от момента воздействия ЭХГ или последнего введения препаратов.

Полученные данные обрабатывали статистически общеизвестным методом (t-критерий Стьюдента) при помощи программы Microsoft Excel-2003 для Windows [19].

Результаты исследований и их об- суждение

При анализе полученных дан- ных видно, что токсическая гепато- патия, развивающаяся в результате острой 30-минутной ингаляцион- ной статической интоксикации ЭХГ, характеризуется выраженными изменениями энергетической систе- мы организма. В ткани печени происходит снижение уровня ЖСБ, СР, Mn^{2+} -содержащих парамагнит- ных комплексов и резкое усиление образования НКЖ, что, вероятно, ведет к угнетению дыхания и фос- форилирования в митохондриях

(табл. 1). Нарушения в детоксици- рующей системе печени сопровож- даются увеличением содержания в гепатоцитах цитохрома Р450, сни- жением активности Mo^{5+} -содержа- щих ферментов и значительным уменьшением активности НАДФН- цитохром-с-редуктазы (на 51-69%), особенно на 72 ч опыта (табл. 2).

Выявленные нарушения функ- ционирования митохондриальной и микросомальной электронтранспо- ртных цепей в печени, явились экс- периментальным обоснованием це- лесообразности исследования влия- ния кверцетина, флавинола, липина и ацетилцистеина на содержание парамагнитных центров электрон- транспортных цепей гепатоцитов (ЖСБ, НКЖ, СР, Mn^{2+} -содержа- щие комплексы, цитохром Р450,

Таблица 1

Влияние флавинола, кверцетина, ацетилцистеина и липина на динамику уровня парамагнитных комплексов (в отн. ед.) митохондриальной элект- ронтранспортной цепи в печени крыс в условиях интоксикации ЭХГ ($M \pm m$, n=6-8)

Сроки исследования	Интакт. животные	Контроль (ЭХГ)	ЭХГ+ кверцетин	ЭХГ+ флавинол	ЭХГ+ липин	ЭХГ+аце- тилцистеин
Железосерные белки						
12 ч	56,78 ±2,72	60,46 ±3,62 >0,25	54,99 ±4,18 >0,5 >0,25	56,04 ±2,02 >0,5 >0,5	53,83 ±3,05 >0,25 >0,25	54,39 ±2,89 >0,5 >0,25
Р ₁ Р ₂						
72 ч	56,78 ±2,72	46,29 ±3,24 <0,05	53,51 ±2,54 >0,25 >0,1	53,45 ±1,72 >0,25 >0,25	55,85 ±2,54 >0,5 <0,05	57,61 ±4,01 >0,5 <0,05
Р ₁ Р ₂						
Нитрозильные комплексы железа						
12 ч	0,80 ±0,29	5,30 ±0,67 <0,001	1,08 ±0,13 >0,5 <0,001	1,20 ±0,22 >0,25 <0,001	3,27 ±0,72 <0,01 >0,05	0,76 ±0,09 >0,5 <0,001
Р ₁ Р ₂						
72 ч	0,80 ±0,29	8,44 ±1,77 <0,002	1,47 ±0,15 >0,05 <0,01	1,14 ±0,12 >0,25 <0,002	3,37 ±1,04 <0,05 <0,05	0,29 ±0,09 >0,1 <0,001
Р ₁ Р ₂						
Свободные радикалы						
12 ч	110,85 ±6,52	83,38 ±6,54 <0,02	108,90 ±11,00 >0,5 >0,05	111,00 ±11,59 >0,5 >0,05	78,82 ±4,06 <0,002 >0,5	95,82 ±5,75 >0,1 >0,1
Р ₁ Р ₂						
72 ч	110,85 6,52	86,18 ±9,98 >0,05	110,69 ±7,90 >0,5 >0,05	103,90 ±6,87 >0,25 >0,1	78,06 ±3,03 <0,02 >0,25	86,99 ±4,21 <0,02 >0,5
Р ₁ Р ₂						
Mn^{2+}- содержащие парамагнитные комплексы						
12 ч	12,82 ±1,02	10,79 ±2,02 >0,25	12,32 ±0,83 >0,5 >0,5	12,78 ±0,73 >0,5 >0,25	8,82 ±0,69 <0,01 >0,25	12,85 ±1,13 >0,5 >0,25
Р ₁ Р ₂						
72 ч	12,82 1,02	11,17 ±0,91 >0,25	13,49 ±0,89 >0,5 >0,05	14,69 ±0,72 >0,1 <0,02	7,09 ±1,87 <0,05 >0,05	10,00 ±0,55 <0,05 >0,25
Р ₁ Р ₂						

Примечание: здесь и в табл. 2 Р₁ — в сравнении с интактными животными, Р₂ — в сравнении с ЭХГ

Влияние изучаемых препаратов на динамику уровня парамагнитных комплексов (в отн. ед.) и активность НАДФН-цитохром-с-редуктазы (нмоль/мин/мг) микросомальной электрон-транспортной цепи в печени крыс в условиях интоксикации ЭХГ ($M \pm m$, $n=6-9$)

Сроки исследования	Инт. животные	Контроль (ЭХГ)	ЭХГ+кверцетин	ЭХГ+флавинат	ЭХГ+липин	ЭХГ+ацетилцистеин
Цитохром Р450						
12 ч	41,23 ±2,17	65,33 ±5,80	44,40 ±4,24	41,18 ±2,57	53,05 ±3,93	49,15 ±2,73
Р ₁		<0,01	>0,5	>0,5	<0,05	<0,05
Р ₂			<0,02	<0,01	>0,1	<0,05
72 ч	41,23 ±2,17	40,40 ±3,81	47,07 ±5,49	44,89 ±3,16	49,31 ±1,47	53,03 ±3,61
Р ₁		>0,5	>0,25	>0,25	<0,01	<0,05
Р ₂			>0,25	>0,25	>0,05	<0,05
Mo⁵⁺-содержащие парамагнитные комплексы						
12 ч	31,07 ±2,02	13,71 ±2,01	30,25 ±3,03	28,34 ±3,45	14,42 ±2,16	29,03 ±2,37
Р ₁		<0,001	>0,5	>0,5	<0,001	>0,5
Р ₂			<0,02	<0,01	>0,5	<0,001
72 ч	31,07 ±2,02	24,205 ±2,58	31,54 ±2,90	28,17 ±1,89	13,49 ±2,24	16,52 ±3,19
Р ₁		>0,05	>0,5	>0,25	<0,001	<0,01
Р ₂			>0,05	>0,1	<0,02	>0,05
НАДФН-цитохром-с-редуктаза						
12 ч	87,49 ±3,38	42,51 ±2,95	63,42 ±2,37	80,81 ±3,49	45,37 ±2,21	55,16 ±3,04
Р ₁		<0,001	<0,001	>0,1	<0,001	<0,001
Р ₂			<0,001	<0,001	>0,25	<0,01
72 ч	87,49 ±3,38	27,20 ±0,67	43,39 ±2,40	77,72 ±5,17	38,23 ±1,15	38,27 ±1,54
Р ₁		<0,001	<0,001	>0,1	<0,001	<0,001
Р ₂			<0,001	<0,001	>0,05	<0,001

Mo⁵⁺-содержащие комплексы) и НАДФН-цитохром-с-редуктаза при острой ингаляционной статической интоксикации ЭХГ.

Из приведенных в табл. 1 данных видно, что при лечебно-профилактическом применении липина и ацетилцистеина в условиях интоксикации ЭХГ на 72 часу исследований происходит достоверно значимое ($p < 0,05$) повышение уровня ЖСБ, являющихся компонентами митохондриальной электронтранспортной системы печени. Влияние кверцетина и флавината в этих же условиях опыта реализуется в виде тенденции к увеличению интенсивности ЭПР-сигнала, принадлежащего ЖСБ в сравнении с контрольными животными.

Анализируя данные о протекторном действии лекарственных средств в отношении НКЖ, уровень которых при изучаемом патологическом состоянии повышается в 6,6-10,5 раза, следует отметить, что изучаемые препараты снижают величину сигнала с g-фактором 2,03 на протяжении всего периода наблюдения (см. табл. 1). При этом важно подчеркнуть, что наиболее

выраженный эффект наблюдается под влиянием ацетилцистеина. При воздействии этого препарата уровень НКЖ уменьшается по сравнению с контролем на 12 часе опыта в 7 раз, на 72 часе — в 29 раз. Флавинат и кверцетин, применяемые в аналогичных условиях эксперимента, уменьшают содержание НКЖ в печени примерно одинаково, в среднем в 4,4-7,4 раза и заметно уступают в этом отношении ацетилцистеину. При этом полной нормализации величины сигнала с g-фактором 2,03 под влиянием этих препаратов не наблюдается. Протекторное действие в отношении НКЖ, хотя и значительно менее выраженное, чем у кверцетина и флавината, тем более у ацетилцистеина выявлено и при применении липина, при введении которого уровень НКЖ снижается в 1,6-2,5 раза, но превышает показатели интактных животных более чем в 4 раза.

Как видно из табл. 1, применение в изучаемых условиях эксперимента кверцетина и флавината нормализует изменения в содержании долгоживущих семихинонных СР, повышая уровень последних в пече-

ни в сравнении с контролем на 21-33%. Ацетилцистеин оказывает гораздо менее выраженный эффект, повышая содержание СР в печени лишь на 15% на 12 часу эксперимента. Липин при острой статической интоксикации ЭХГ не оказывает влияния на ЭПР-сигнал ткани печени, обусловленный СР.

Данные по изучению влияния потенциальных детоксицирующих средств на уровень Mn²⁺-содержащих парамагнитных центров печени в условиях интоксикации ЭХГ свидетельствуют о том, что характер регистрируемых изменений подобен таковым при определении содержания СР. Так, кверцетин и флавинат через 12 и 72 часа, ацетилцистеин через 12 часов после изъятия животных из камеры, нормализуют уровень Mn²⁺-содержащих парамагнитных центров в печени, а под влиянием липина в оба срока эксперимента, как и ацетилцистеина на 72 часе, проявляется тенденция к снижению интенсивности сигнала ЭПР с g-фактором 2,17 по сравнению с контрольной группой животных (табл. 1).

В дальнейшем изучали влияние применяемых средств на парамаг-

нитные ком-плексы детоксицирующей системы при отравлении ЭХГ. Как видно из табл. 2, содержание цитохрома P450 в результате воздействия на токсический процесс кверцетина, флавина, липина и ацетилцистеина уменьшается через 12 часов соответственно на 32, 37, 19 и 25%, а через 72 часа, напротив, возрастает на 17, 11, 22 и 31%. Такое действие препаратов приводило к практически полной нормализации уровня цитохрома P450 в печени только под влиянием кверцетина и флавина. В результате применения липина и ацетилцистеина уровень цитохрома P450 через 12 часов после интоксикации не достигал показателей, регистрируемых у интактных крыс, а через 72 часа — превышал их.

Динамика изменения содержания Mo^{5+} -содержащих парамагнитных комплексов в условиях применения кверцетина и флавина свидетельствует о нормализации ЭПР-сигнала с g-фактором — 1,97 в оба срока исследования. Протекторный эффект ацетилцистеина в отношении Mo^{5+} -содержащих парамагнитных комплексов печени при острой интоксикации ЭХГ проявляется через 12 часов и практически исчезает через 72 часа после завершения ингаляционного воздействия. Анализ действия липина показывает, что этот препарат не влияет на амплитуду ЭПР-сигнала с g-фактором - 1,97 на 12 часу эксперимента и достоверно снижает его по отношению к контролю на 72 часа (см. табл. 2).

Важная информация о влиянии изучаемых лекарственных средств на микросомальную монооксигеназную систему гепатоцитов в условиях острой интоксикации ЭХГ получена при исследовании активности НАДФН-цитохром-с-редуктазы. Так, под влиянием кверцетина активность этого фермента на 12-м часе эксперимента возрастала по сравнению с контрольной группой животных (ЭХГ) на 49%, флавина — на 90%, ацетилцистеина — на 30%, а на 72-м часе — соответственно на 60, 186 и 41%. Следовательно, наиболее выраженный эффект отмечался после терапии флавином. Обращает на себя внимание, что в отличие от флавина, при применении кверцетина и ацетилцистеина сохранялись достоверные различия в активности НАДФН-цитохром-с-редуктазы по сравнению с группой интактных крыс в оба срока исследования. Это свидетельствует о недостаточной эффективности этих препаратов в отношении первого компонента цепи переноса электронов микросомальной системы. Повышение активности НАДФН-цитохром-с-редуктазы под влиянием липина в условиях острой интоксикации ЭХГ составляло всего лишь 7-11% и было статистически недостоверным.

Таким образом, анализ интенсивности ЭПР-сигналов ткани печени, которые обусловлены ЖСБ, НКЖ, СР и Mn^{2+} -содержащими парамагнитными комплексами при острой статической интоксикации ЭХГ и применении изучаемых лека-

рственных средств показывает, что введение кверцетина, флавина и ацетилцистеина практически предупреждает развитие нарушений в митохондриальных структурах, что способствует улучшению окислительного фосфорилирования. Действие липина в условиях моделируемой патологии проявляется в повышении лишь уровня железосерных белков и сравнительно незначительном уменьшении НКЖ в печени.

Лечебно-профилактическое применение в условиях интоксикации ЭХГ кверцетина и флавина позволяет поддерживать также содержание цитохрома P450 и Mo^{5+} -содержащих парамагнитных комплексов, являющихся основными компонентами детоксицирующей системы печени на уровне, регистрируемом до начала интоксикации. Под влиянием липина и, особенно, ацетилцистеина наступает частичное восстановление амплитуды сигналов с g-факторами 2,25 и 1,97 в ранние сроки после интоксикации и значительное уменьшение Mo^{5+} -содержащих парамагнитных комплексов при одновременном увеличении уровня цитохрома P450 в печени в более поздние сроки.

Флавином, в меньшей мере кверцетин и ацетилцистеин, действуя на различные звенья патогенеза острой токсической гепатопатии, вызванной ЭХГ, сдерживает падение активности НАДФН-цитохром-с-редуктазы микросом гепатоцитов, восстанавливая тем самым детоксицирующую функцию печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Витришак В.Я. Гепатотоксические и иммунные нарушения у работающих с эпоксидными композициями, их раннее выявление, коррекция и первичная профилактика: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Ростов-на-Дону, 1990. — 26 с.
2. Методические рекомендации по гигиеническим требованиям к условиям труда и профилактики заболеваний работающих в производстве эпоксидных смол и пластмасс на их основе [А.М. Шевченко, А.П. Яворовский, Г.А. Гончарук и др.] — К., 1988. — 20 с.
3. Оздоровление условий труда и профилактика профессиональных заболеваний в промышленных производствах стеклопластиков. Методические рекомендации / [В.В. Манфановский, В.И. Дыник, А.Н. Тимченко и др.]. — Харьков, 1987. — 22 с.
4. Сучасні погляди на механізми дії эпоксидних сполук на організм людини / [О.П. Яворовський, Л.О. Куюн, Ю.О. Паустовський В.І. Зенкіна] // Довкілля та здоров'я. — 2005. — № 3. — С. 3 — 10.
5. Профилактика профессиональных и производственно обусловленных заболеваний при получении и применении эпоксидных соединений / [А.П. Яворовский, А.М. Шевченко, И.А. Парпалей и др.]. // Гігієнічна наука та практика на рубежі століть: Матеріали XIV з'їзду гігієністів України (19 — 21 травня 2004 р.). — Дніпропетровськ: АРТ-ПРЕС, 2004. — Т. 2. — С. 133 — 135.
6. Шефтель В.О. Вредные вещества в пластмассах: справочник. / В.О. Шефтель. — М.: Химия, 1991. — 544 с.
7. Hunag T.H. Root canal sealers cause cytotoxicity and oxidative damage in hepatocytes / T.H. Hunag, S.K. Lii, C.T. Kao // J. Biomed. Mater. res. — 2001. — V. 54, № 3. — P. 390 — 395.
8. Высоцкий И.Ю. Перекисное окисление липидов при острой интоксикации летучими компонентами эпоксидных смол и его фармакологическая коррекция / И.Ю. Высоцкий, А.А. Качанова, В.И. Высоцкий // Вісник СумДУ. — 2003. — № 7 (53). — С. 32 — 40.
9. Высоцкий И.Ю. Метаболические реакции и механизмы повреждения биомембран гепатоцитов в условиях острого токсического поражения

- печени летучими компонентами эпоксидных соединений / И.Ю. Высоцкий // Вісник СумДУ. Серія Медицина. — 2000. — № 18. — С. 3 — 11.
10. Высоцкий И.Ю. Эндогенный биосинтез простаноидов и циклических нуклеотидов в ткани печени под влиянием эпихлоргидрина, его фармакологическая регуляция / И.Ю. Высоцкий, И.А. Комаревцева // Проблемы экологии та медицини. — 2000. — Т. 4, № 1. — С. 22 — 26.
 11. Лук'янчук В.Д., Вплив антигіпоксантів на зміни вмісту окремих компонентів міросомального та мітохондріального електронтранспортних ланцюгів у клітинах печінки при гіпоксії на фоні перегріву / В.Д. Лук'янчук, Л.В. Савченко // Журн. АМН України. — 1996. — Т. 2, № 4. — С. 732 — 736.
 12. Мизюкова И.Г. Лечение ацетилцистеином острых отравлений эпихлоргидрином и полупродуктами его синтеза / И.Г. Мизюкова, В.Д. Лукьянчук // Врачебное дело. — 1979. — №10. — С. 113 — 116.
 13. Высоцкий И.Ю. Токсичность и метаболизм эпоксидных соединений / И.Ю. Высоцкий // Український медичний альманах. — 2000. — Т. 3, №2. — С. 43 — 46.
 14. Лукьянчук В.Д. Изыскание специфических средств лечения отравлений эпихлоргидрином и полупродуктами его синтеза: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.20 / В.Д. Лукьянчук — К., 1979. — 219 с.
 15. Застосування лікарських засобів при токсичному ураженні печінки леткими компонентами эпоксидної смоли ЕД-20 / І.Ю. Висоцький, І.О. Комаревцева, А.А. Качанова [та ін.]. // Медична хімія. — 2003. — Т 5, № 4. — С. 16 — 22.
 16. Ажипа Я.И. Медико — биологические аспекты применения метода электронного парамагнитного резонанса. — М.: Наука, 1983. — 528 с.
 17. К методике определения среднесмертельных доз и концентраций химических веществ / [Б.М. Штабский, М.И. Гжегоцкий, М.Р. Гжегоцкий и др.] // Гиг. и сан. — 1980. — № 10. — С. 49 — 51.
 18. Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — 392 с.
 19. Додж М. Эффективная работа с Microsoft Excel 97 / М. Додж, К. Кината, К. Стинсон — СПб.: ЗАО "Издательство Питер", 1999. — 1027 с.

I. Ю. Висоцький

ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ РІВНЯ ОКРЕМИХ КОМПОНЕНТІВ МІТОХОНДРІАЛЬНОГО І МІКРОСОМАЛЬНОГО ЕЛЕКТРОНТРАНСПОРТНИХ ЛАНЦЮГІВ У ГЕПАТОЦИТАХ ПРИ ГОСТРІЙ ТОКСИЧНІЙ ГЕПАТОПАТІЇ, СПРИЧИНЕНІЙ ЕПІХЛОРГІДРИНОМ

У роботі досліджено фармакотерапевтичну ефективність лікарських засобів з різними механізмами дії в умовах гострої токсичної гепатопатії, спричиненої інгаляційним статичним впливом епіхлоргідрину (ЕХГ) в концентрації 1/3 LC₅₀.

Показано, що лікувально-профілактичне введення кверцетину (350 мг/кг) і флавінату (4 мг/кг) призводило до збільшення в тканині печінки рівня залізо-іржавих білків (ЗСБ), семіхінонних вільних радикалів (ВР), Mn²⁺- і Mo⁵⁺-вмісних парамагнітних комплексів з одночасним достовірним зменшенням вмісту цитохрому P450 і нітрозильних комплексів заліза (НКЗ). Ліпін (0,8 ммоль/кг) і ацетилцистеїн (450 мг/кг) також збільшували рівень ЗСБ, але не впливали на профіль ВР. При цьому ацетилцистеїн через 12 і 72 години після введення різко зменшував (у 7-29 раз) вміст НКЗ і спричиняв різноспрямований вплив на рівень цитохрому P450 і Mo⁵⁺-вмісних парамагнітних комплексів. Виявлено, що флавінат, меншою мірою кверцетин і ацетилцистеїн суттєво стримували падіння активності НАДФН-цитохром-с-редуктази міросом гепатоцитів. Зроблено висновок, що флавінат, кверцетин і ацетилцистеїн чинять позитивний вплив на окисне фосфорилування в мітохондріях і процеси детоксикації в міросомальній системі печінки тварин отруєних ЕХГ.

Ключові слова: епіхлоргідрин, токсична гепатопатія, кверцетин, флавінат, ліпін, ацетилцистеїн, парамагнітні комплекси, НАДФН-цитохром-с-редуктаза

I. Yu. Vysotsky

THE PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF SEPARATE COMPONENTS OF MITOCHONDRIAL AND MICROSOMAL ELECTRONTRANSPORT CHAINS LEVEL'S VIOLATIONS IN HEPATOCYTES IN ACUTE TOXICAL HEPATOPATHY CAUSED BY EPICHLORHYDRINE

In this work the pharmacotherapeutic effectivity of medicines with different mechanisms of action in conditions of acute toxic hepatopathy caused by inhalational static influence of epichlorhydrine (ECH) in concentration of 1/3 LC₅₀ is studied.

The article shows that the medical-prophylactic administration of quercetine (350 mg/kg) and flavinate (4 mg/kg) brought to increasing of iron-sulphuric proteins (ISP) level, also seven-quinone free radicals (FR), Mn²⁺- and Mo⁵⁺-containing paramagnetic complexes in liver tissue with simultaneous realistic decreasing of cytochrome P450 and nitrozylic complexes of iron (NCI) levels. Lipine (0.8 mmol/kg) and acetylcysteine (450 mg/kg) also increased the level of ISP but not influenced on FR level. Herewith, acetylcysteine at length in 12 and 72 hours after administration sharply decreased (in 7-29 times) the content of NCI and had variable influence upon level of cytochrome P450 and Mo⁵⁺-containing paramagnetic complexes. It is discovered that flavinate, less quercetine and acetylcysteine greatly restrained the declination of NADPH-cytochrom-c-reductase's activity in the microsomes of hepatocytes. The conclusion has been made that flavinate, quercetine and acetylcysteine can have positive influence upon oxydative phosphorylation in mitochondria and upon processes of detoxycation in microsomal system in the livers of animals, poisoned by ECH.

Key words: epichlorhydrine, toxic hepatopathy, quercetine, flavinate, lipine, acetylcysteine, paramagnetic complexes, NADPH-cytochrom-c-reductase